

КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ МЕСТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ПНЕВМОНИЯХ И РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Л.Н. Журавлева, В.И. Новикова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Патология дыхательной системы является одной из основных причин высокой заболеваемости новорожденных детей. Одними из наиболее тяжелых проявлений являются пневмония и респираторный дистресс-синдром (РДС). При анализе показателей крови у детей с пневмониями и РДС мы не получили достоверной разницы между сравниваемыми группами детьми, в группе детей с неонатальными пневмониями в показателях крови не было обнаружено ни статистически значимого лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево также, как и повышения СРБ. Единственным выявленным отличием были результаты НСТ и индуцированного НСТ теста. В группе детей с врожденной пневмонией данный показатель был значительно снижен (16,1%). Хотелось бы отметить очень высокие показатели миелопероксидазы в трахеальном аспирате по сравнению с показателями сыворотки (в 2 раза выше (496 и 605 нг/мл соответственно), чем в сыворотке крови (212 и 203 нг/мл), что указывает на значительное нарушение в системе иммунитета при воспалительных изменениях трахеобронхиального дерева.

Ключевые слова: новорожденные, пневмония, респираторный дистресс-синдром, миелопероксидаза, недоношенные дети, фагоцитоз, иммунитет.

CELLULAR FACTORS OF LOCAL PROTECTION IN CASE OF PNEUMONIA AND RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

L. N. Zhuravleva, V. I. Novikova

Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Abstract

Pathology of the respiratory system is one of the main causes of high morbidity in newborns. One of the most severe manifestations are pneumonia and respiratory distress syndrome (RDS). During analyzing blood parameters in children with pneumonia and RDS, we didn't find a significant difference between the compared groups of children; in the group of children with neonatal pneumonia there were no statistically significant leukocytosis, shift of leukocyte formula to the left and also increase of CRP. The only identified differences were the results of the NST and the NST induced test. In the group of children with congenital pneumonia, this indicator was significantly reduced (16,1%). We would like to note the very high rates of myeloperoxidase in tracheal aspirate compared with serum indices (2 times higher (496 and 605 ng/ml, respectively) than in serum (212 and 203 ng/ml), which indicates a significant impairment in the immune system during inflammatory changes in the tracheobronchial tree.

Key words: newborns, pneumonia, respiratory distress-syndrome, myeloperoxidase, premature babies, phagocytosis, immunity.

ВВЕДЕНИЕ

Нейтрофильные лейкоциты являются одной из первых линий защиты детского организма от вторгающихся микроорганизмов. Практически любое воздействие на организм приводит к мобилизации и перераспределению популяций лейкоцитов, причем неотъемлемым клинико-иммунологическим компонентом ответной реакции является нейтрофилез. Эти лейкоциты являются фагоцитами, т.е. способны поглощать микроорганизмы и воздействовать на них с помощью определенных ферментов (миелопероксидаза, щелочная фосфатаза, лактоферрин, дефензины и другие белки и пептиды) [1, 2].

В настоящее время показано, что при взаимодействии фагоцита с инфекционным агентом происходит выход содержимого гранул в межклеточное пространство, где они могут оказывать влияние на функционирование как защитных так и регуляторных систем организма [3, 4]. Таким образом концентрация нейтрофильных белков в биологических жидкостях является показателем активности нейтрофильных клеток и имеет диагностическое и прогностическое значение [5].

Также одним из инструментов изучения нейтрофилов *in vitro* является способность нейтрофильных клеток восстанавливать нитросиний тетразолий (НСТ-тест). НСТ-тест может проводиться как при стимуляции

нейтрофилов (индуцированный НСТ-тест), так и без нее (спонтанный НСТ-тест). В ходе реакции НСТ восстанавливается до нерастворимого диформаза, откладывающегося в клетках в виде темно-синих гранул, которые визуальным образом определяются путем микроскопирования [6, 7].

В связи с функциональной незрелостью лейкоцитов новорожденные обладают повышенной предрасположенностью к бактериальным инфекциям, при этом неспецифический иммунитет особенно важен в неонатальном периоде [8, 9]. В то же время функции и роль нейтрофилов в иммунных реакциях остаются малоизученными, и есть мнение, что диагностика фагоцитарной системы при некоторых нозологиях, а также в зависимости от возраста и перинатального статуса не разработана [8].

Патология дыхательной системы является одной из основных причин высокой заболеваемости новорожденных детей. Одними из наиболее тяжелых проявлений являются пневмонии и респираторный дистресс-синдром [10, 11]. Актуальность изучения пневмоний у новорожденных обуславливается ростом тяжести и исхода заболевания [12]. Все чаще стали регистрироваться пневмонии с крайне тяжелым и «молниеносным» течением из-за появления антибиотикостойчивых и антибиотикозависимых микроорганизмов, затрудняющих лечение и прогноз исхода заболевания [2, 13]. Заболеваемость пневмонией составляет около 2% среди доношенных и около 10% среди недоношенных детей и достигает до 40% у новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии на различных видах вспомогательной респираторной терапии [14, 15, 16]. По данным литературы, пневмонию на секции выявляют у 15-38% мертворожденных и 20-32% умерших живорожденных детей.

Так, по статистическим данным, в Витебской области количество случаев пневмонии среди доношенных и недоношенных составило в 2015 году - 146 случаев (5,8%), в 2016 году - 107 (4,5%). РДС наблюдался у 166 детей (6,6%) в 2015 году, и у 172 - (7,2%) в 2016. Также случаи пневмонии наблюдаются среди инфекции специфичной для перинатального периода, которая регистрировалась у 126 детей (5%) в 2015 году и 87 новорожденных (3,6%) в 2016 году.

В настоящее время не подлежит сомнению, что система иммунитета играет ведущую роль в патогенезе, клиническом течении и исходе пневмонии и респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Одним из актуальных вопросов в изучении механизмов иммуннопатологических процессов при пневмониях и РДС является определение специфики развития воспаления, а также поиск чувствительных маркеров, позволяющих проводить раннюю дифференциальную диагностику патологии дыхательной системы.

В связи с этим целью исследования явилось определение особенностей местного иммунитета дыхательных путей у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и пневмонией и определение критериев риска развития пневмонии при респираторном дистресс-синдроме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа проводилась в 2017-2018 годах на базах роддомов города Витебска и Витебского областного детского клинического центра. Под нашим наблюдением находилось 32 новорожденных с дыхательными расстройствами (15 детей с врожденной пневмонией и 17 детей с респираторным дистресс-синдромом), группу сравнения составили 20 «условно здоровых» новорожденных без патологии респираторного тракта. Все дети с дыхательными расстройствами были недоношенными с гестационным возрастом 27-36 недель, массой тела при рождении 860-2290 г и длиной от 36 до 45 см).

Объектом иммунологического исследования была сыворотка (у всех детей) и трахеобронхиальный аспират (ТА) новорожденных детей, забор ТА проводился только в группах детей с респираторным дистресс-синдромом и пневмонией. У детей группы сравнения был проведен забор только сыворотки крови, т.к. они не находились на ИВЛ, и провести забор аспириата из трахеи не было возможности. Забор трахеобронхиального аспириата у недоношенных новорожденных осуществлялся при санации дыхательных путей: в эндотрахеальную трубку вводилось 0,5 мл стерильного физиологического раствора с последующей его аспирацией. Исследование трахеобронхиального аспириата осуществляли на 1-2 и в динамике 4-5 суток жизни.

Функциональную активность фагоцитирующих клеток оценивали по показателям фагоцитоза, спонтанного и индуцированного НСТ-теста. Уровень кислородзависимой активации нейтрофильных гранулоцитов (НГ) определяли в НСТ-тесте по числу формазанположительных клеток. По результатам индуцированного НСТ-теста (ИС-индекс стимуляции) судили о резервах микробицидной функции НГ. В качестве стимулятора использовали протидигазан в концентрации 20 мг/мл.

Цитохимическую активность фагоцитов также определяли по активности щелочной фосфатазы и миелопероксидазы.

Осуществлялся тщательный сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей, оценка факторов риска развития осложнений в раннем периоде адаптации, клиническое наблюдение и лабораторное обследование (общий анализ крови, мочи, рентгенография грудной клетки, ультразвуковое исследование головного мозга и органов брюшной полости, биохимический анализ крови).

Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Для принятия решения о виде распределения количественного признака использовали критерий Шапиро-Уилка. Для переменных с нормальным распределением определяли такие параметры, как среднее значение и среднее квадратическое отклонение. Для описания признака распределение, которое отличается от нормального, выявляли медиану и интерквартильный интервал. Также мы пользовались непараметрическими методами статистического исследования: критериями Манна-Уитни, критерием Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе данных анамнеза мы выявили, что у матерей новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и врожденной пневмонией имелись факторы риска в виде отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, экстрагенитальной патологии, патологического протекания беременности и родов, что способствовало возникновению антенатальной гипоксии плода. Однако при более пристальном изучении анамнеза у матерей новорожденных с пневмонией достоверно чаще имелись указания на искусственное прерывание предшествующих беременностей и наличие преждевременных родов в анамнезе. При анализе способа родоразрешения было установлено, что более часто рождались дети с РДС путем кесарева сечения (82,3%). У матерей пациентов с врожденной пневмонией чаще наблюдали преждевременное излитие околоплодных вод (33,3%) и длительный безводный промежуток (46,7%).

Все новорожденные дети были взяты на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в течение первых двух суток жизни: 23 ребенка были взяты на ИВЛ сразу после рождения, а 9 детей – в течение первых и/или вторых суток из-за нарастания дыхательной недостаточности. Длительность вспомогательной вентиляции составила в группе детей с РДС $4 \pm 1,9$ дня, а у детей с врожденной пневмонией достоверно более длительная, в среднем $10 \pm 4,3$ дня ($p < 0,05$).

При анализе течения неонатального периода у детей исследуемых групп было выявлено, что все новорожденные родились в тяжелом состоянии. В клинической картине (до взятия на ИВЛ) у всех детей наблюдалось тахипноэ (более 60-70 дыханий в минуту) или эпизоды апноэ, экспираторные шумы (по типу грантинга), втяжение податливых участков грудной клетки, вялость, бледность, сероватый оттенок окраски кожи, вздутие живота, неусвоение пищи, тахикардия (более 180 уд/мин). Но более тяжелое состояние при рождении, обусловленное дыхательной и полиорганной недостаточностью, значительную степень недоношенности, достоверно чаще отмечалось у детей с врожденной пневмонией ($p < 0,05$). Все дети родились с низкой оценкой по шкале Апгар, но более низкая оценка отмечалась у пациентов с врожденной пневмонией ($p < 0,05$). Дыхательная недостаточность III степени также чаще наблюдалась у новорожденных с врожденной пневмонией, тогда как при РДС чаще имела место дыхательная недостаточность II степени. С целью купирования симптомов дыхательной недостаточности всем новорожденным проводили вспомогательную респираторную терапию. Рентгенологические изменения при врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных весьма сложно трактовать вследствие особенностей в становлении кардиореспираторной адаптации при рождении и анатомо-физиологических особенностей бронхолегочной системы. Рентгенологически у детей с РДС наблюдалось снижение пневматизации легочных полей с участками рассеянных мелких ателектазов, формирование воздушной бронхограммы. В группе детей

с врожденной пневмонией (82,3%) рентгенологически отмечалось усиление бронхососудистого рисунка и локальное понижение прозрачности легочных полей.

Все дети получали этиотропную, инфузионную и посиндромную медикаментозную терапию с учетом кислотно-щелочного состояния, уровня гемоглобина, электролитного состава и биохимических показателей сыворотки крови. У большинства (94,1%) новорожденных с РДС наблюдали благоприятный исход – выздоровление. В исходе пневмонии у 3 (20%) детей развивалась БЛД.

В группу сравнения (контрольную) группу вошли «условно здоровые» недоношенные новорожденные дети ($n=20$) без признаков неонатальной пневмонии, респираторного дистресс-синдрома и дыхательной недостаточности. В контрольной группе гестационный возраст (ГВ) составлял 34-36 недель гестации, масса тела при рождении 1770 - 2490 г, длина от 42 до 47 см. Мальчиков было 12, девочек 8. Всем детям с отклонениями в неврологическом статусе и другими состояниями в раннем периоде адаптации создавался охранительный режим, проводилась гемостатическая терапия, витаминотерапия, по показаниям были назначены нотропные препараты.

Мы провели сравнение гематологических показателей в трех группах новорожденных, мы проанализировали воспалительный компонент и показатели фагоцитоза (таблица 1).

При анализе полученных данных хотелось бы отметить, что мы не получили достоверной разницы между сравниваемыми группами детей, в группе детей с неонатальными пневмониями в показателях крови не было обнаружено ни статистически значимого лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево также, как и повышения СРБ. Показатель СРБ был незначительно повышен в группах детей с РДС и пневмонией по отношению к группе сравнения, но при внутригрупповом анализе мы не получили разницы между детьми с РДС и пневмонией. Единственным выявленным отличием были результаты НСТ и индуцированного НСТ теста. В группе детей с врожденной пневмонией данный показатель был значительно снижен.

Для более детальной оценки показателей фагоцитоза мы провели исследование трахеального аспириата в группе детей с дыхательными нарушениями (таблица 2).

Сравнительный анализ полученных данных в выделенных группах, представленный в таблице 1, показал отсутствие достоверных различий по всем параметрам, за исключением активности нейтрофилов в НСТ-тесте, которая была снижена у детей с врожденной пневмонией (2 группа) по сравнению с детьми без инфекции (1 группа) (31,5 против 47,4, $p < 0,05$), что свидетельствует о слабой способности нейтрофилов продуцировать активные формы кислорода и выполнять киллерную функцию в отношении возбудителей. Хотелось бы отметить очень высокие показатели миелопероксидазы в трахеальном аспирате по сравнению с показателями сыворотки (в 2 раза выше (496 и 605 нг/мл соответственно), чем в сыворотке крови (212 и 203 нг/мл). Причем

Таблица 1. Сравнение показателей гемограммы у новорожденных контрольной и исследуемых групп в возрасте 1-2 дней жизни

Показатели	Дети с РДС 1 группа (n=17)	Дети с врожденной пневмонией 2 группа (n=15)	Группа сравнения (n=20)
Гемоглобин (г/л)	189 [163-214]	174 [152-196]	185 [155-204]
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	17,6 [13,3-22,7]	19,1 [12,4-23,5]	18,4 [14,2-21,4]
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	5,1 [2,9-6,7]	4,2 [2,9-6,9]	4,7 [3,2-6,1]
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	51,7 [36,3-62,5]	53,6 [33,4-63,8]	47,1 [39,2-57,6]
Лимфоциты (%)	21,9 [19,4-33,4]	25,6 [22,3-113,2]	24,4 [21,3-32,5]
СРБ (мг/л)	6,4 [5,6-7,2]	6,2 [5,2-7,4]	4,7 [3,2-6,1]
НСТ тест, %	26,5 [17,2-28,8]	16,1 [11,5-21,4]*	24,7 [16,3-27,6]
ИС НСТ, %	3,3 [1,9-4,1]	1,8 [0,96-3,7]*	3,7 [2,5-4,9]
Щелочная фосфатаза, ед/л	205 [182-236]	198 [185-237]	225 [203-248]
Миелопероксидаза, нг/мл	212 [185,8-228,4]	203 [176,7-215,8]	215 [187,2-234,1]

Таблица 2. Показатели местного иммунитета в ТА у новорожденных с РДС и пневмонией в возрасте 1-2 дней жизни

Показатель	1 группа дети с РДС (n=17)	2 группа дети с врожденной пневмонией (n=15)
Нейтрофилы (%)	43,7 [38,2-51,4]	41,8 [35,4-47,1]
Лимфоциты (%)	24,6 [15,6-27,5]	26,3 [17,6-29,4]
Макрофаги (%)	28,4 [21,1-32,4]	35,2 [25,4-41,7]*
Эозинофилы (%)	0,9 [0,6-1,5]	1,2 [0,7-1,6]
Щелочная фосфатаза, ед/л	217,2 [189,8-238,4]	209,4 [175,4-227,9]
Миелопероксидаза, нг/мл	496 [375,4-607,6]	605 [472,6-747,1]*
НСТ (%)	47,4 [38,7-54,3]	31,5 [25,4-35,7]*

* - $p < 0,05$

у детей с врожденной пневмонией показатели миелопероксидазы были достоверно повышены по сравнению с группой детей с РДС синдромом.

Также мы повторно провели оценку функции фагоцитоза у детей с респираторным дистресс-синдромом и врожденной пневмонией, как в крови так и трахеальном аспирате в динамике на 5-7 день жизни. Количество детей с РДС на искусственной вентиляции легких уменьшилось, т.к. у 7 пациентов симптомы РДС купировались, и они не нуждались в проведении искусственной вентиляции легких (таблица 3, 4).

Также хотелось бы отметить сохраняющийся высокий уровень миелопероксидазы у детей с врожденной пневмонией. И также можно заметить, что повышенный уровень миелопероксидазы находился в прямой корреляции с длительностью вентиляции ($r = 0,55$, $p < 0,05$).

Таким образом, отмечается нарушение способности к восстановлению НСТ, совпадающее с патологией кислородозависимых механизмов биоцидности. В связи с этим НСТ-тест рассматривается как цитохимический критерий готовности к завершению фагоцитозу. Кроме того, рас-

Таблица 3. Сравнение показателей гемограммы у новорожденных контрольной и исследуемых группах в возрасте 5-7 дней жизни

Показатели	Дети с РДС 1 группа (n=17)	Дети с врожденной пневмонией 2 группа (n=15)	Группа сравнения (n=20)
Гемоглобин (г/л)	152 [127-167]	134 [115 - 156]*	162 [145-174]
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	14,1 [10,8-18,3]	16,7 [12,6-19,4]*	13,2 [11,5-17,2]
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	3,9 [2,6-5,9]	4,3 [3,6-6,1]	3,1 [2,1-5,2]
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	46,7 [37,7-49,6]	48,5 [35,9-48,9]	44,6 [38,6-47,6]
Лимфоциты (%)	44,1 [35,6-53,4]	41,8 [32,1-47,5]	39,5 [34,2-46,7]
СРБ (мг/л)	5,8 [4,3-7,2]	6,5 [4,1-7,9]	4,2 [3,4-6,8]
НСТ тест, %	22,5 [15,3-28,5]	35,9 [28,4-42,6]*	15,6 [13,7-19,4]
ИС НСТ	2,1 [1,7-2,3]	1,8 [1,5-2,4]*	2,5 [2,1-2,8]
Щелочная фосфатаза, ед/л	296 [254,3-317,2]	284 [265,7-307,8]	303 [285,2-327,4]*
Миелопероксидаза, нг/мл	154 [128,3-164,3]	92 [79,4-138]*	172 [145,3-189,7]

* - $p < 0,05$ **Таблица 4.** Показатели местного иммунитета у новорожденных с РДС и пневмонией в возрасте 5-7 дней жизни

Показатель	1 группа дети с РДС (n=13)	2 группа дети с врожденной пневмонией (n=15)
Нейтрофилы (%)	35,5 [25,7-38,9]	50,4 [42,7-59,3]*
Лимфоциты (%)	31,2 [25,3-37,7]	23,6 [18,5-31,4]
Макрофаги (%)	19,1 [13,4-24,2]	26,8 [21,6-31,9]*
Эозинофилы (%)	0,94 [0,7-1,5]	1,1 [0,6-1,7]
Щелочная фосфатаза, ед/л	184,5 [173,6-197,2]	175,3 [156,6-204,2]
Миелопероксидаза, нг/мл	304,1 [175,7-392,9]	537,3 [218,7-767,6]*
НСТ (%)	52,8 [44,7-59,7]	31,7 [25,4-37,5]*

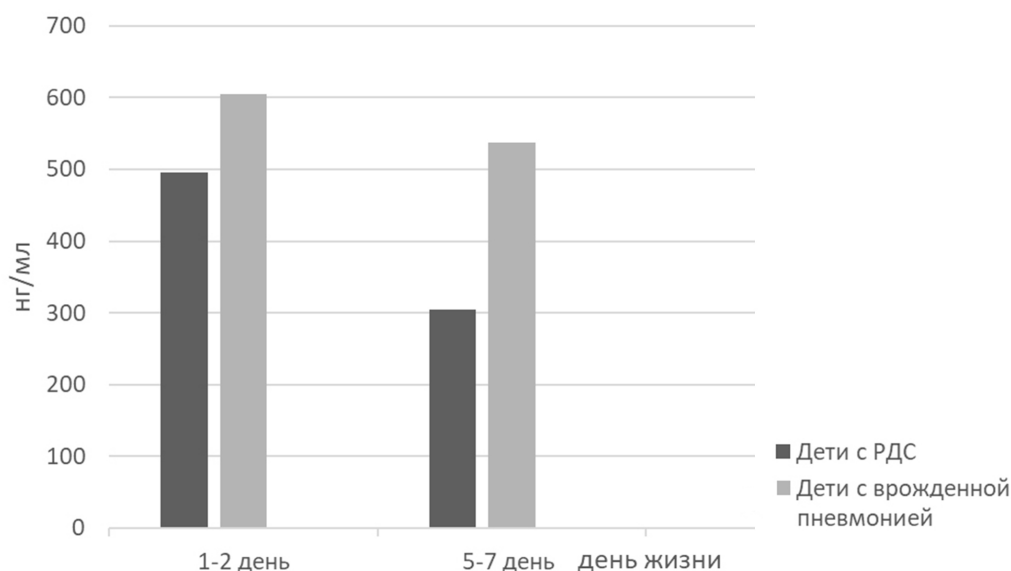


Рисунок 1. Содержание миелопероксидазы у детей с РДС и пневмонией в трахеальном аспирате

стройство функциональной активности нейтрофилов может явиться одной из причин замедленного выведения циркулирующих иммунных комплексов и их накопления.

У новорожденных с пневмониями отмечалось снижение уровня фагоцитоза по сравнению с пациентами с РДС. Развитие пневмонии у новорожденных приводит к изменению соотношения в субпопуляциях нейтрофилов, указывая на ослабление неспецифического местного иммунитета в содержимом трахеобронхиального дерева при заболевании и, по всей видимости, является компенсаторной реакцией. При определении кислородзависимой метаболической функции фагоцитов отмечалось изменение количества НСТ-позитивных клеток в спонтанных условиях. При этом наблюдаемое повышение миелопероксидазы указывает на значительное нарушение в системе иммунитета при воспалительных изменениях трахеобронхиального дерева.

ЛИТЕРАТУРА

- Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М. 2009: 440 с.
- Hooven, T.A. Pneumonia. / T.A. Hooven, R.A. Polin // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2017. – Vol. 22. – № 4. – P. 206-213.
- Ygberg, S. The developing immune system – from foetus to toddler / S. Ygberg, A. Nilsson // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 101(2). – P. 120-127.
- Edwards M.O. Respiratory Distress of the Term Newborn Infant. / M.O. Edwards, S.J. Kotecha, S. Kotecha // *Paediatr. Respiratory Reviews*. – 2013. – V. 14. – № 1. – P. 29-37.
- Ковальчук, Л.В. Распознающие рецепторы врожденного иммунитета (NLR, RLR, CLR). / Л.В. Ковальчук, М.В. Хорева, А.С. Никонова // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2011. – № 1. – С. 93-100.
- Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление*. – 2003. – Т. 2. – № 1. – с. 20-35.
- Nissen, M.D. Congenital and neonatal pneumonia / M.D. Nissen // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2007. – V. 8. – № 3. – P. 195 – 203.
- Неонатология – национальное руководство / под ред. академика РАМН проф. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.
- Shen, C. Genetic Factors Contribute to Risk for Neonatal Respiratory Distress Syndrome among Moderately Preterm, Late Preterm, and Term Infants. / C. Shen, Q. Zhang, J. Meyer // *J. of Pediatrics*. – 2016. – Vol. 172. – P. 69-74.
- Sugitharini, V. Inflammatory mediators of systemic inflammation in neonatal sepsis / V. Sugitharini, A. Prema, T. Berla // *Inflammation Research*. – 2013. – Vol. 62(12). – P. 1025-1034.
- Parker, D. Innate immunity in the respiratory epithelium. / D. Parker, A. Prince // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 45(2). – P. 189-201.
- Cortez, V.S. Diversity and function of group 1 innate lymphoid cells. / V.S. Cortez, M. Colonna // *Immunol. Lett.* – 2016. – Vol. 179. – P. 19-24.
- Зосимов, А.Н. Детская пульмонология. Принципы терапии. / А.Н. Зосимов, В.К. Ходзицкая, С.А. Черкасов // М.: Эксмо, 2008. – С. 187 – 189.
- Malleske D.T. Pulmonary sequelae and functional limitations in children and adults with bronchopulmonary dysplasia. / D.T. Malleske, O. Chorna, N.L. Maitre // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2018. – Vol. 26. – P. 55-5
- Зенина, О.М. Фагоцитарная активность нейтрофилов крови у детей раннего возраста при проведении профилактики респираторной инфекции в закрытом коллективе / О.М. Зенина, М.В. Кушнарева, Е.С. Кешишян // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии*. – 2014. – № 59(5). – С. 56-57.
- Kushnareva, M. The use of intravenous immunoglobulins in premature newborn children in hardware lung ventilation / M. Kushnareva, E. Vetrova, G. Dementyeva // *Int. J. Medical Science*. – 2014. – Vol. 5. – № 2. – P. 23-25.